

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de Médecine interne

FACULTÉ DE MÉDECINE
Directeur : Prof. G. BICKEL

A propos de l'ictère hémolytique congénital

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Jack PASTON

de

New York (U.S.A.)

Thèse N° 2551

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1958

A propos de l'ictère hémolytique congénital

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Jack PASTON

de

New York (U.S.A.)

Thèse N° 2551



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1958

*La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur
G. Bickel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre
par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 7 février 1958.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2551

Que Monsieur le professeur G. Bickel, Directeur de la Clinique universitaire de médecine interne veuille bien trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Nos sincères remerciements s'adressent également au Docteur H. Dubois-Ferrière, privat-docent et au Docteur J.L. Roux, chef de clinique qui nous ont guidé dans l'élaboration et la rédaction de ce travail.

To my mother and father.

TABLE DES MATIERES

- I. Introduction
 - II. Historique
 - III. Fréquence
 - IV. Génétique
 - V. Etiologie, pathogenèse
 - VI. Diagnostic
 - VII. Traitement
 - VIII. Observations personnelles
 - IX. Discussion
 - X. Résumé
 - XI. Bibliographie
-



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Introduction

Les recherches sur l'ictère hémolytique congénital ont fourni à la pathologie sanguine des découvertes, des applications et des discussions des plus fécondes. C'est dans le cadre de ces recherches que les méthodes de détermination de la fragilité et du volume érythrocytaire ont été mises au point et que fut appliquée pour la première fois la ponction sternale.

Ictère acholurique chronique, ictère chronique familial, sphérocytose héréditaire, maladie de Chauffard-Minkowski, splénomégalie hémolytique et anémie à sphérocytes sont tous des synonymes désignant la même affection. DEBRE et ses collaborateurs reconnurent les formes frustes de l'ictère hémolytique congénital et étudièrent sa transmission héréditaire; ils lui donnèrent le nom de maladie hémolytique. Dans la nomenclature internationale actuelle on préfère le terme de sphérocytose héréditaire.

L'ictère, la splénomégalie, une histoire de "crises hémolytiques", la notion de maladie familiale, l'hyperbilirubinémie, l'anémie avec sphérocytose, une résistance globulaire diminuée, la réticulocytose et l'érythroblastose médullaire, voilà les données qui permettent d'orienter le diagnostic qui n'est pas toujours facile.

Bien que l'ictère hémolytique congénital ait déjà été décrit vers le début de ce siècle, il reste encore bien des points à préciser concernant presque tous les aspects de cette maladie. Nous nous proposons de reprendre quelques unes de ces questions à propos de trois nouvelles observations.

II. Historique

En 1852, VIERORDT publie sa méthode pour la numération des cellules sanguines. En 1871, VANLAIR et MASIUS décrivent le premier cas de jaunisse avec anémie microcytaire en avançant l'hypothèse que l'ictère est dû à la destruction des globules rouges. Ce sont donc ces auteurs qui, les premiers, ont émis l'hypothèse d'une maladie due à la destruction prématurée des érythrocytes.

Le caractère familial de l'ictère hémolytique congénital a été mis en évidence par MURCHINSON en 1877 et par WILSON en 1890. MINKOWSKI en précisa les caractères cliniques et anatomo-pathologiques en 1900 et CHAUFFARD, sept ans plus tard, créa le terme d'ictère hémolytique. La même année, la réticulocytose fut démontrée par FIESSINGER.

C'est NAEGELI qui a proposé le terme de sphérocyte, en 1909. Les formes frustes de l'affection furent reconnues, en 1936, par DEBRE et collaborateurs.

La première splénectomie aurait été pratiquée par ZACCARELLI, en 1549. VAQUEZ et GIROUX, en 1907, tentèrent sans succès une splénectomie pour traiter une anémie hémolytique; il s'agissait dans ce cas, vraisemblablement, d'une anémie hémolytique acquise. L'un des premiers résultats favorables d'une ablation splénique pratiquée sur une malade atteinte d'ictère hémolytique congénital fut publié en 1913 par KAHN.

III. Fréquence

La fréquence exacte de l'affection qui nous intéresse est difficile à déterminer étant donné l'existence de formes frustes et inapparentes. On estime la fréquence comme étant de 1 pour 10.000 à 1 pour 20.000 chez les blancs. Selon WINTROBE elle est la moins exceptionnelle parmi les anémies hémolytiques familiales. L'incidence est bien entendu variable suivant les régions, du fait du caractère héréditaire de l'affection. En Allemagne, GANSSLEN, par exemple, en étudie 120 cas et, en Angleterre, la publication de DACIE se base sur 35 cas personnels. Il semble que la maladie soit plus rare dans la race noire. MOTULSKY et CAZAL pensent que l'incidence de l'affection ira en augmentant à cause de la fréquence de mutation, des progrès dans le domaine du diagnostic (on a en effet récemment démontré que la survie des globules rouges était diminuée de moitié chez les enfants apparemment normaux de parents souffrant de l'affection) et grâce aussi à l'effet favorable de la splénectomie.

IV. Génétique

La malformation érythrocytaire se transmet comme un caractère mendélien dominant déterminé par un seul couple de gènes allélomorphes (CAZAL). Les descendants sains ne transmettent pas l'anomalie. DOAN affirme que l'expressivité est élevée et que les manifestations peuvent être soit inapparentes soit chroniques soit encore aiguës. Une anamnèse familiale négative ne constitue donc aucunement une indication certaine que la maladie est du type secondaire, car un examen consciencieux des parents permet parfois de relever certaines atteintes telles qu'une fragilité érythrocytaire augmentée, en l'absence de tout autre signe (STICKNEY).

V. Etiologie et Pathogénèse

Selon STURGIS il existe trois points de vue différents concernant la pathogénie de l'ictère hémolytique congénital:

1. NAEGLI, GANSSLEN, THOMPSON et VAUGHN pensent qu'il s'agit d'une anomalie héréditaire des érythrocytes, anomalie leur donnant une forme sphéroïde et qui rend, par conséquent leur destruction plus facile.

2. Pour DAMESHEK, l'érythrocyte, lorsqu'il quitte la moelle osseuse, est un érythrocyte normal, mais un facteur extrinsèque vient le transformer en sphérocyte.

3. Selon DOAN, "l'hypersplénisme" jouerait le rôle principal. Au niveau de la rate, les stomas vasculaires s'ouvrent et produisent une stase permettant un contact direct entre les érythrocytes et les phagocytes clasmatoctaires. Il se produit alors une hyperséquestration ainsi qu'une hyperphagocytose des érythrocytes.

On a en effet observé que l'artère splénique amène une quantité supérieure de sang à la rate qu'il n'en sort par la veine splénique et la ligature péroopératoire du pédicule splénique met fin à la crise érythroclastique.

Cependant, certains auteurs prétendent que ce résultat est dû au fait que les érythrocytes anormaux sont plus facilement détruits dans la rate que leurs congénères normaux. L'expérience de HARRIS tend à confirmer ce point de vue. Cet auteur après avoir prélevé du sang à des sujets sains, provoque des anomalies érythrocytaires comme la sphérocytose par des moyens physiques et chimiques. Ces érythrocytes sont ensuite réinjectés au donneur après avoir été marqués par le chrome radioactif. Cette expérience a permis d'observer que les sphérocytes et les autres érythrocytes à membrane altérée étaient sélectivement détruits dans la rate.

Des résultats analogues ont été obtenus dans l'expérimentation sur l'animal. MOTULSKY et collaborateurs observant une nouvelle maladie héréditaire de la souris *Peromyscus* sont arrivés à la conclusion que cette affection est apparemment la même que la sphérocytose congénitale décrite chez l'homme. Ces auteurs ont injecté des cellules normales à des animaux atteints de cette sphérocytose avec splénomégalie et ont pu démontrer que ces éléments cellulaires avaient une survie normale. Par contre des sphérocytes injectés à un animal normal ont été rapidement détruits. CAZAL prétend que des érythrocytes normaux ont une

survie normale chez des malades porteurs de la tare, alors que les globules tarés, injectés à des sujets normaux, ont une survie raccourcie, "la disparition se faisant selon une ligne droite, et non pas selon une courbe exponentielle".

En conclusion, la forme de l'érythrocyte semble être le facteur essentiel qui détermine sa destruction prématurée.

VI. Diagnostic

L'anémie, l'ictère, la splénomégalie et une lithiase biliaire souvent présente, sont les symptômes apparents de la maladie. Les examens hématologiques révèlent une sphérocytose, une fragilité osmotique érythrocytaire exagérée, une diminution de la survie cellulaire ainsi qu'une augmentation de la production du pigment hémoglobinique. La tendance à compenser cette destruction globulaire se manifeste par une augmentation de l'érythroblastose médullaire et par une réticulocytose périphérique.

Selon YOUNG, c'est le terme de sphérocytose héréditaire qui est de loin le plus approprié pour qualifier cette affection, car cette dernière est transmise comme un caractère mendélien dominant et elle est en outre caractérisée par la présence de cellules rouges anormalement épaisses désignées par le terme de sphérocytes. L'anémie ou l'ictère peuvent par contre faire défaut. THOMPSON prétend que dans tous les cas d'ictère hémolytique congénital typique, le sang périphérique contient des microsphérocytes que cet auteur considère comme pathognomoniques au même titre que les drépanocytes décrits dans l'anémie à hématies falciformes. Mais si la microcytose et l'anisocytose sont évidentes dans la plupart des cas, la constatation d'une sphérocytose ne suffit pas à assurer le diagnostic (DAMESHEK). Elle n'est pas non plus nécessaire (BERNARD) et on connaît des cas typiques où elle fait défaut (CROSBY).

YOUNG et collaborateurs ont remarqué que la présence des sphérocytes peut être due à des causes diverses. Il est avant tout important de distinguer la forme acquise de l'ictère hémolytique de la forme congénitale, car les sphérocytes peuvent être présents dans les deux affections. Selon les mêmes auteurs un diagnostic de certitude ne peut être fait que lorsque la présence de sphérocytes est démontrée dans le sang du malade ainsi que dans celui de ses parents. Ces auteurs admettent cependant que les études ultérieures sur les érythrocytes pourront un jour permettre un diagnostic certain même en l'absence d'un examen des ascendants.

La cause exacte de l'altération de la forme des érythrocytes n'est pas définitivement établie. PRANKERD parle de "inborn errors of metabolism" et l'on possède à ce sujet des preuves attestant que des anomalies intracellulaires de nature chimique peuvent donner naissance à la forme sphéroïde. Le même auteur a pu constater au niveau des sphérocytes un défaut dans le processus de phosphorylation. Ce fait a été confirmé entre autres par MOTULSKY et collaborateurs. Cette observation offre une explication concernant le mécanisme de destruction des sphérocytes dans la rate et permettra peut-être également un diagnostic plus précis de la maladie. Ainsi que YOUNG et collaborateurs le prétendent, une détermination plus exacte de la maladie est absolument nécessaire. La jaunisse, la splénomégalie, l'anémie, l'hyperplasie normoblastique de la moelle ainsi que l'augmentation de la bilirubinémie se rencontrent en effet dans plusieurs autres maladies hémolytiques et ne sont donc aucunement spécifiques.

Le diamètre moyen du sphérocyte est diminué, la courbe de Price-Jones est donc déplacée vers la gauche. Néanmoins la grande épaisseur de ces globules rouges pathologiques explique le peu d'importance de réduction du volume corpusculaire. L'index colorimétrique (valeur globulaire) est donc aux environs de 1 (anémie normo- ou isochrome).

L'anamnèse précise du malade est un autre élément important pour le diagnostic. Dans les cas les plus typiques le malade est sujet à des crises hémolytiques répétées, crises dénommées "de déglobulisation". Ces crises hémolytiques sont caractérisées par une ascension thermique, des douleurs abdominales, des palpitations ainsi que par un ictère léger. Le teint du malade est plus anémique qu'ictérique. Le mécanisme d'apparition de l'ictère est mal élucidé, puisqu'à chiffre égal de bilirubinémie, certains sujets présentent une jaunisse tandis que d'autres n'en sont pas atteints (JOURNOUD). Les crises peuvent survenir sans raison apparente ou bien, dans d'autres cas, être déclenchées par le froid, un état grippal ou encore une grossesse. On a décrit des cas dans lesquels plusieurs membres de la même famille ont présenté leur crise simultanément, ce qui pourrait faire supposer une origine infectieuse.

La splénomégalie est presque toujours constante, elle est parfois considérable. YOUNG et collaborateurs, dans une série de 28 malades, ont pu palper la rate dans 23 cas; à l'exception d'un seul, la rate était palpable chez tous les adultes. Dans l'appréciation de la splénomégalie il faut tenir compte du fait qu'une rate située horizontalement peut être difficilement palpable même si son volume est

important.

Le laboratoire nous fournit des éléments de diagnostic plus précis. Une fragilité érythrocytaire se manifestant par une résistance globulaire diminuée aux solutions hypotoniques in vitro (chiffres supérieurs à 0,5) constitue un élément prépondérant pour le diagnostic. Il n'existe pas de corrélation entre la fragilité érythrocytaire et le degré de l'anémie.

Cependant, la diminution de la résistance globulaire n'est pas toujours présente. Elle peut n'être décelée qu'à certains moments de l'évolution et peut même faire complètement défaut. La constatation d'une résistance globulaire normale ne permet donc pas d'écarter le diagnostic de maladie hémolytique.

Le syndrome hématologique est également caractérisé par une réticulocytose. Normalement le taux des réticulocytes est de 1 p. 1000; dans l'ictère hémolytique il est augmenté à des degrés fort variables. Les traités classiques d'hématologie nous apprennent que leur nombre augmente pendant les crises, mais OWREN a démontré que durant la phase anémique ils disparaissent du sang périphérique. D'après cet auteur les "crises de déglobulisation" correspondent à une cessation subite de la formation des globules rouges et non pas à une augmentation de l'hémolyse, car il existerait une phase transitoire d'aplasie aiguë du tissu hématopoïétique. Cependant DAMESHEK estime que la diminution extraordinaire du nombre des érythrocytes en un ou deux jours ainsi que la réponse remarquablement rapide après splénectomie serait expliquée de façon plus exacte par deux mécanismes agissant simultanément: l'arrêt de la maturation d'une part et l'hyperhémolyse d'autre part.

Parmi les renseignements supplémentaires fournis par le laboratoire, relevons une bilirubinémie élevée et une urobilinurie sans présence de sels biliaires.

Il est possible d'observer aussi des anomalies congénitales associées à l'hémopathie. Relevons entre autres le crâne "en tour", la polydactylie et certaines malformations oculaires.

Les complications les plus fréquentes de la sphérocytose congénitale sont les troubles hépato-biliaires, le retard du développement et les ulcères de jambes. YOUNG et collaborateurs ont observé une cholélithiase chez 12 patients sur 14. Cette observation concerne des malades âgés de plus de 11 ans. Le retard du développement constitue une des indications de la splénectomie. Les ulcères des membres inférieurs n'ont rien de caractéristique et se rencontrent également dans d'autres hémopathies.

VII. Traitement

L'unique mesure thérapeutique vraiment efficace est constituée par la splénectomie. CREYSSSEL et BOSSON sont d'avis que cette dernière entraîne non seulement la disparition clinique de l'anémie mais également la normalisation des tests d'hémolyse; ces auteurs ont constaté dans tous les cas où la splénectomie a été pratiquée, une disparition de la microsphérocytose. Cependant la majorité des auteurs s'accorde pour affirmer que, si la splénectomie est suivie d'une amélioration clinique et d'une augmentation du nombre des globules rouges, les anomalies érythrocytaires persistent. D'après CROSBY, les globules rouges, bien que capables d'une survie normale en l'absence de la rate, gardent les stigmates héréditaires de la sphérocytose. Selon YOUNG et collaborateurs la splénectomie ralentit la destruction des globules rouges dans la presque totalité des cas de sphérocytose héréditaire, malgré le fait que les érythrocytes demeurent anormaux.

La mortalité opératoire, dans les grands centres spécialisés est de 0,5 p. 100. La splénectomie guérit 98 p. 100 des cas. Les échecs sont dus à la présence d'une rate accessoire ou à une maladie hémolytique acquise.

Bien que l'on ait observé que l'ACTH ou la cortisone soient capables de juguler les crises hémolytiques, il est encore trop tôt pour se prononcer sur la valeur thérapeutique à longue échéance de ces substances. Quant à la transfusion sanguine, il ne s'agit que d'une mesure palliative, on a même signalé certains accidents bien qu'une détermination de groupe très soignée ait été entreprise auparavant.

VIII. Observations personnelles

Cas No 1. - Etienne H. né le 26 octobre 1930, facteur, est envoyé à la Clinique en 1954 à l'occasion d'une quatrième crise de déglobulisation.

Anamnèse: en analysant l'arbre généalogique de la famille, il est possible de retrouver l'ictère hémolytique congénital dans quatre générations successives. Des formes cliniquement manifestes s'observent en effet chez un frère, le père, la grand'mère paternelle ainsi que chez l'enfant du malade. Deux cousins paternels sont également pâles et chétifs et il est probable qu'ils soient eux aussi atteints de formes frustes de la maladie.

Notre malade a toujours été un enfant chétif et anémique. En 1938-39 une cure héliomarine demeure sans succès. Monsieur H.

est pâle surtout en hiver. En dehors des grandes crises, surviennent de petites phases d'ictère avec anémie et splénomégalie, ceci surtout après l'ingestion de mets par trop gras. La dernière poussée a débuté sans qu'on puisse invoquer une cause extérieure déclenchante.

En 1940, à l'occasion d'une rougeole il présente une première poussée de déglobulisation, sa deuxième poussée survient en 1942 lors d'une appendicectomie nécessitant de nombreuses transfusions. En 1950 le malade fait une chute qui provoque une plaie à la cheville droite qui par la suite s'exulcère. C'est à cette période que survient la troisième poussée. En 1951, fracture accidentelle du coude gauche et en 1952, ulcérations au niveau des jambes, lésions cutanées qui guérissent très lentement. Asthénie croissante en mai 1954. Le 23 mai 1954, après un repas copieux, le patient accuse des douleurs sous-hépatiques s'accompagnant d'une pesanteur dans l'hémiabdomen gauche. Ces phénomènes vont de pair avec un teint subictérique et l'émission d'urines et de selles très foncées. La douleur sous-hépatique disparaît mais l'état de fatigue s'accroissant de plus en plus, le médecin traitant nous adresse le malade.

Examen clinique: jeune homme longiligne, paraissant plus jeune que son âge. La pilosité est peu développée. Il n'existe pas de crâne "en tour" mais on note la présence d'un palais ogival. Le teint est subictérique et on palpe des adénopathies cervicales indolores. Au niveau des jambes on observe quelques cicatrices pigmentées d'ulcérations anciennes. Le malade accuse une dyspnée et des palpitations à l'effort. Il existe de légers oedèmes malléolaires, la matité cardiaque est augmentée et à l'auscultation on note un souffle systolique à tous les foyers mais dont le maximum se situe dans la région mésocardiaque. A l'examen du système digestif la manœuvre de Murphy est douloureusement ressentie. Le tubage duodénal permet de retirer 95 cc d'une bile B extrêmement foncée dont l'index colorimétrique est à 1000. La rate est percutable sur 28 cm et atteint la crête iliaque. Elle est facilement palpable. On relève un hypogénitalisme et le terme d'"infantilisme hématique" est soulevé.

Examens sanguins: anémie à 2.700.000 globules rouges par mmc, hémoglobine 44 p. cent, index colorimétrique (valeur globulaire) 1,0. La résistance globulaire s'étend de 6,2 à 4,2 o/oo. Réticulocytes 160 o/oo. Plaquettes 110.670 par mmc.

Icterus index à 20 unités, bilirubine indirecte à 17 mg/l. Rhésus négatif. Test de Coombs négatif.

La ponction sternale révèle une érythropoïèse extra-

ordinairement riche et on note de nombreuses mitoses ainsi qu'une prédominance de formes immatures.

Radiographie du crâne: brachycéphalie, absence de crâne en tour. La structure osseuse présente un aspect réticulaire un peu flou. Le diploé est exagérément épaissi dans la région frontale. Calcification de la région pinéale et effacement précoce des sutures. La selle turcique est petite mais ses contours sont nettement dessinés. Les apophyses clinoides sont intactes. Il n'y a pas d'impressions digitiformes ni d'aspect de crâne "en brosse".

Traitement et évolution: après quelques transfusions et l'administration de Prothiamine, le taux des globules rouges atteint 3.300.000 par mmc. Le 22 juin 1954, le malade est transféré à la Clinique chirurgicale où l'on procède à une splénectomie.

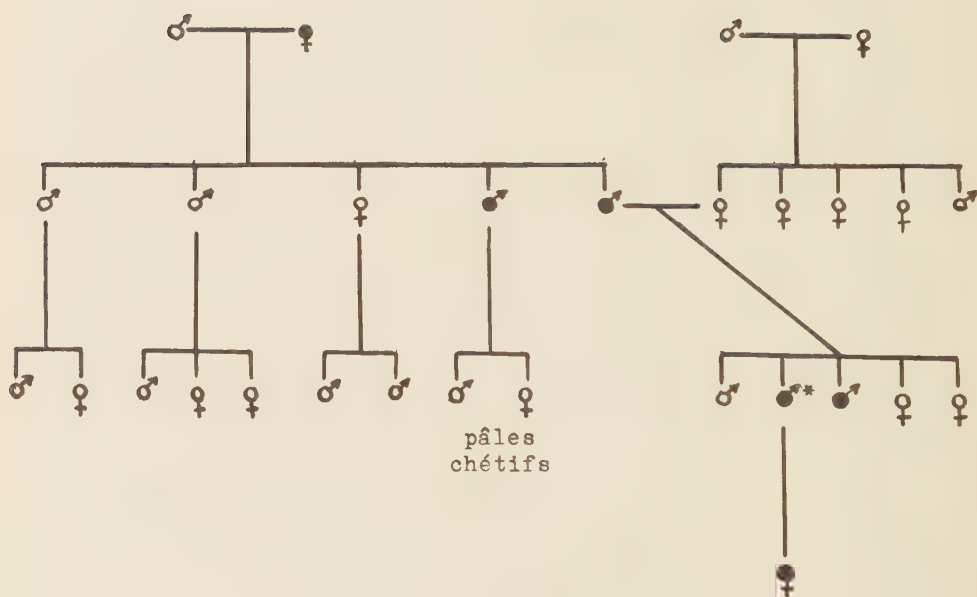
Examen anatomo-pathologique: grosse rate mesurant 30 x 20 x 11 cm et pesant 2640 g. La capsule est lisse, épaissie par places, les bords sont arrondis, ourlés. La consistance de l'organe est assez ferme et élastique. A la coupe la surface est assez homogène, de couleur rouge vif et l'on ne voit pas la pulpe blanche. A l'histologie les sinus sont assez larges, il existe une hyperplasie des cellules sinusiennes qui par places prend un aspect pseudo-glandulaire.

Les suites opératoires sont simples et la formule sanguine se normalise rapidement. Un mois après la splénectomie les globules rouges sont au nombre de 5.050.000 par mmc et la résistance globulaire est montée à 5,6 - 2,6 o/oo.

Lors d'un contrôle pratiqué le 9 février 1956 on dénombre 4.900.000 globules rouges par mmc, l'hémoglobine est à 100% et la résistance globulaire de 5,8 - 4,6 o/oo. Cependant on note la persistance d'une sphérocytose.

Le malade dit se porter parfaitement bien depuis l'opération et un contrôle sanguin fait tout récemment, le 7 janvier 1958, donne les résultats suivants: 5.420.000 globules rouges par mmc., hémoglobine 110%, index colorimétrique 1,01, réticulocytes 27 o/oo. **Microsphérocytose.** Résistance globulaire 5,6 - 4,6 o/oo.

Tableau généalogique de la famille H.. (cas No 1)



Ictère hémolytique congénital
 * Cas No 1, Etienne H..

Cas No 2. - Madame Rose V., âgée de 80 ans, nous est adressée le 14 février 1955 pour dyspnée progressive.

Anamnèse familiale: 2 frères de la malade sont décédés à la suite de thrombose cérébrale. Son mari est décédé à la suite d'une cholécystectomie. Une fille est atteinte d'asthme bronchique et son fils souffre de diverses affections que nous noterons à l'occasion de la description du cas No 3.

Anamnèse personnelle: dès l'âge de 25 ans la malade présente des troubles vésiculaires qui, à l'âge de 32 ans nécessitent une cholécystectomie. Par la suite la malade se porte parfaitement bien jusqu'à l'âge de 71 ans où s'installe progressivement un état de dyspnée avec tirage sus-sternal. L'année suivante une douleur thoracique postérieure droite vient compliquer ce tableau. A l'examen on constate une matité paravertébrale droite et la radiographie révèle une masse rétro-cardiaque paravertébrale droite. La tension artérielle est à 23/8, l'aorte est déroulée et calcifiée et à l'électrocardiogramme on note des extrasystoles ventriculaires peu fréquentes ainsi qu'une surcharge gauche.

L'examen sanguin permet de dénombrer 3.000.000 de globules rouges et l'hémoglobine est à 67 %. Vitesse de sédimentation: 35-70 mm. A trois reprises la tumeur paravertébrale est ponctionnée et le diagnostic histologique est extrêmement difficile. On évoque tout d'abord le diagnostic de lipome ou de neurolipome puis celui de lymphocytome et enfin on suspecte une formation myéloïde. Deux ponctions sternales pratiquées à la même époque montrent une lymphoblastose avec réaction érythroblastique. Étant donné cet état persistant d'anémie et la lymphoblastose, on évoque le diagnostic de lymphoblastome. Une radiographie du crâne montre un aspect moucheté et la selle turcique est légèrement agrandie.

L'anémie est traitée sans beaucoup de succès par des transfusions et du pernaemon.

Les années suivantes la symptomatologie dyspnéique persiste, le volume de la tumeur ne varie guère et l'anémie reste stationnaire malgré les diverses thérapeutiques utilisées. A l'âge de 76 ans une nouvelle ponction sternale permet de constater une très forte réaction érythroblastique avec de rares mégalo blastes. Un essai de traitement tonicardiaque n'arrive pas à diminuer la dyspnée.

L'hospitalisation est décidée alors que la malade est âgée de 80 ans.

Examen clinique: malade dyspnéique, cyanosée et légèrement subictérique. La tension artérielle est à 200/80 mm. de Hg. Le pouls est régulier et rapide. L'examen du système respiratoire permet de constater une matité de la base droite avec légère diminution du murmure vésiculaire, on entend quelques sibilances à l'auscultation antérieure. Il n'y a pas de râles. A la radioscopie on retrouve la masse paravertébrale droite.

Examens sanguins: 3.170.000 globules rouges, hémoglobine à 50 %. Réticulocytose à 174 o/oo, 18.000 globules blancs par mmc. Les thrombocytes sont au nombre de 428.000 par mmc.

Icterus index 15. Rhésus négatif. Test de Coombs négatif.

La ponction sternale montre une moelle très riche en cellules où dominent les érythroblastes et surtout les formes immatures de ces derniers. Les mitoses y sont nombreuses. La myélopoïèse est normale ainsi que les mégacaryocytes.

Evolution et traitement: administration d'eupnéisants et d'oxygène. Décès subit de la malade trois jours après son entrée dans le Service.

Autopsie: ictère hémolytique congénital avec foyers d'hématopoïèse dans le tissu adipeux paravertébral et rétropleural. Ces formations se projettent au niveau de D10 et forment deux masses pseudo-tumorales. La moelle osseuse est très active. Il existe une hématopoïèse marquée dans la moelle fémorale, on la note également au niveau de la rate et des ganglions. Dans la rate il existe une hyperplasie pulpaire avec images pseudo-ganglionnaires des sinus. Hémosidrose du foie. Status après cholécystectomie. Bronchite et bronchiolite purulente.

Fibrose du myocarde sur athéromatose coronarienne. Dilatation globale des cavités avec légère hypertrophie du ventricule gauche.

Erosions et ulcérations gastriques aiguës. Adénome surrénalien droit; lipomatose des surrénales.

Artériosclérose rénale. Fibromes et kystes séreux de l'ovaire droit. Myomes et polypes de l'utérus.

Goitre nodulaire colloïde.

Examen histologique des pseudo-tumeurs paravertébrales: foyers d'hématopoïèse avec érythrophagie.

Diagnostic anatomo-pathologique:

Anémie hémolytique
Hypertrophie splénique (rate pesant 400 g.)
Hématopoïèse extramédullaire
Bronchiolite purulente.

Cas No 3. - Monsieur Henri V., fils de la malade précédente, né en 1900, photographe, a fait plusieurs séjours à l'Hôpital.

Anamnèse familiale: voir tableau généalogique.

Anamnèse personnelle: à l'âge de 12 ans le malade est atteint d'un rhumatisme articulaire aigu. A 15 ans survient la première poussée d'ictère et à 18 ans Monsieur V. fait son premier séjour à l'Hôpital pour une cholécystite calculueuse s'accompagnant d'un ictère prononcé. Deux ans plus tard il est à nouveau hospitalisé pour une pleurésie gauche et quelques mois après un troisième séjour est motivé par la découverte d'une splénomégalie. On évoque alors le diagnostic d'un syndrome de Banti et le malade est transféré au second Service de chirurgie où l'on procède, le 19 janvier 1921, à une splénectomie.

Examen anatomo-pathologique: grosse rate mesurant 17 x 12 x 6 cm. La capsule est tendue, on note la présence de quelques adhérences. Consistance élastique, couleur rouge vif, plutôt foncé. A la coupe, le tissu est si riche en sang que celui-ci jaillit du parenchyme.

A l'histologie, la capsule de la rate n'est pas épaissie. Immédiatement sous la capsule débute une infiltration hémorragique de la pulpe. Les trabécules spléniques sont en général minces, les follicules rares et petits. Les veines trabéculaires sont fortement dilatées et gorgées de sang.

Dans les suites opératoires on note deux congestions pulmonaires qui évoluent favorablement.

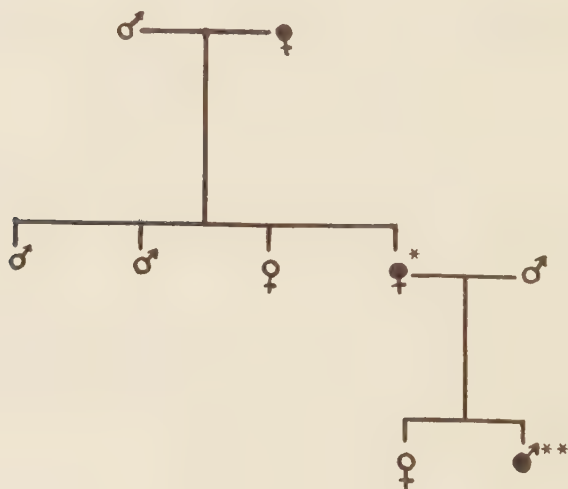
Examen radiologique du crâne: la forme de la calotte est normale. La selle turcique est bien délimitée et les apophyses clinoides sont normalement constituées.

La structure de la calotte montre un semis de granulations claires d'un diamètre moyen de 1 à 2 mm. Au niveau de la suture fronto-pariétale, une lacune claire se dessine sur le trajet d'une empreinte vasculaire.

Depuis l'opération il n'y a plus eu d'épisode d'ictère,

par contre la cardiopathie rhumatismale vient se porter au premier plan de la symptomatologie et motive plusieurs séjours hospitaliers. Durant ces derniers aucune mention d'ictère hémolytique congénital n'est faite et un examen sanguin pratiqué en 1955, lors d'une hospitalisation, donne les résultats suivants: 5.050.000 globules rouges par mmc., 108% d'hémoglobine, index colorimétrique 1,06; réticulocytes: 15 o/oo; ictérus index 5; résistance globulaire: début de l'hémolyse à 6,4 o/oo; hémolyse totale à 3,8 o/oo. Microsphérocytose. Un nouveau contrôle de la formule sanguine fait en 1957 donne des résultats superposables.

Tableau généalogique de la famille V.. (Cas No 2 et 3)



● Ictère hémolytique congénital

* Cas No 2, Rose V..

** Cas No 3, Henri V..

IX. Discussion

L'intérêt du premier cas réside avant tout dans le fait qu'il illustre tous les aspects classiques de la maladie dont nous nous occupons. Le cas No 2, en revanche, nous montre une forme fruste de cette affection.

Énumérons schématiquement les caractères principaux présentés par notre No 1: splénomégalie appréciable, ictère et anémie évoluant par poussées. L'augmentation de la fragilité globulaire est évidente, la réticulocytose considérable et enfin l'augmentation de la bilirubine indirecte est particulièrement manifeste. Le tableau clinique est complété par un retard du développement, des ulcérations au niveau des membres inférieurs et une série de troubles hépato-vésiculaires. A ces manifestations vient s'ajouter une anomalie squelettique sous l'orme d'un palais ogival.

La splénectomie arrête les "crises" récidivantes, la fragilité globulaire est quelque peu améliorée mais elle ne disparaît pas complètement.

L'arbre généalogique démontre le caractère héréditaire de la maladie.

Dans le cas No 2 ce sont la dyspnée et la présence de masses paravertébrales qui ont attiré l'attention des cliniciens. Des ponctions répétées ont mis en évidence un tissu adipeux d'un type particulier, sans qu'un diagnostic précis ait pu être posé. En 1932 déjà - ainsi que le note BERNARD - BAMATTER, dans une étude très complète de l'aspect anatomo-clinique de l'ictère hémolytique constitutionnel, insiste sur cette réaction érythropoïétique destinée à compenser l'hémolyse et décrit des foyers d'érythropoïèse extramédullaire le long de la colonne vertébrale et au niveau du hile du rein.

Chez notre malade notons l'activité érythroblastique extraordinaire ainsi que le réticulocytose de 174 o/oo. Relevons enfin que l'anémie normochrome chronique présentée par notre patient n'a aucunement bénéficié des divers traitements antianémiques prescrits.

Un autre fait intéressant mérite d'être signalé: dès l'âge de 25 ans notre malade a présenté des troubles vésiculaires qui l'ont mené à une cholécystectomie. On sait aujourd'hui que les complications biliaires et spécialement la cholélithiase sont extrêmement fréquentes au cours de la maladie de Minkowski-Chauffard. L'hyperconcentration biliaire associée à une hypotonie vésiculaire habituelle en sont certainement des causes favorisantes.

Le fils de la malade dont nous venons de parler (cas No 3) a subi une splénectomie en 1921. Cette intervention fut motivée par la splénomégalie importante mise sur le compte d'une maladie de Banti éventuelle. En effet on ne possédait pas à cette époque la notion d'une anamnèse familiale d'ictère hémolytique. Pour cette raison également la plupart des examens hématologiques précédant l'intervention, font défaut.

Rétrospectivement, la splénomégalie, les poussées d'ictère, la cholécystite calculieuse chez un homme jeune encore, la structure atypique de la calotte crânienne témoignant probablement de foyers d'érythropoïèse extra-médullaire, nous permettraient actuellement de suspecter ce diagnostic.

A noter que 36 ans après la splénectomie, la formule sanguine de notre patient permet de retrouver constamment une réticulocytose importante et que la résistance globulaire est toujours diminuée.

Enfin, relevons que chez les deux malades (cas No 1 et 3) qui ont subi une splénectomie, on a constaté plusieurs années après l'intervention, la présence de microsphérocytes. Ce fait confirme l'opinion généralement admise, - et contre laquelle s'étaient inscrits CREYSSEL et BOSSON -, que la microsphérocytose constitue une anomalie érythrocytaire héréditaire indépendante de la rate et que la splénectomie ne modifie pas.

X. Résumé

Nous présentons dans ce travail quelques problèmes pathogéniques et diagnostiques concernant l'ictère hémolytique congénital.

Nous rapportons les observations de 3 malades hospitalisés à la Clinique universitaire de médecine interne de Genève.

Nous insistons sur le fait que la description classique de la maladie ne s'applique pas à tous les cas de sphérocytose constitutionnelle. A ce sujet notre deuxième cas illustre la forme fruste de l'affection et sa relation met en évidence les difficultés souvent considérables que présente son diagnostic.

Nous constatons en outre la persistance des microsphérocytes chez les deux malades qui ont subi une splénectomie, ce qui démontre que cette anomalie est un stigmate de l'ictère hémolytique indépendant de l'activité hémolytique de la rate.

Bibliographie

1. BEINHAUER L.G. et GRUHN J.G. Dermatologic aspects of congenital spherocytic anemia. Arch. Derm. Syph. 75, 642-646, mai 1957.-
2. BERNARD J. Maladies du sang et des organes hématopoïétiques. Collection Médico-Chirurgicale à Revision Annuelle, Paris, Flammarion, édit. 1948, p. 514-530.-
3. BERNARD J., BOIRON M. et ESTAGER J. Une grande famille hémolytique. Treize cas de maladie de Minkowski-Chauffard observés dans la même fratrie. Sem. Hôp. Paris, 28, 3741-3744, déc. 1952.-
4. BLASER E., CRETIN P. et STAMPFLI K. Uber atypische kongenitale hämolytische Anämien. Acta haemat. 16, 407-410, 1956.-
5. CAZAL P. Erythrocytes et érythropathies, Paris, Masson et Cie, édit. 1957.
6. CREYSSSEL R. et BOSSON P. Syndromes anémiques et érythrocytométrie. G. Doin et Cie, édit. 1951, p. 267.-
7. CROSBY W.C. et AKEROYD J.H. The limit of hemoglobin synthesis in hereditary hemolytic anemia. Its relation to the excretion of bile pigment. Am. J. Med. 13, 273-283, août 1952.-
8. CROSBY W.H. The hemolytic states. Bull. N.Y. Acad. Med. 30, 27-42, janv. 1954.-
9. DACIE J.V. The hemolytic anemias, congenital and acquired. London, J. et A. Churchill, édit. 1954.-
10. DAMESHEK W. The hemolytic crisis. Blood 3, 307-308, mars 1948.-
11. DEBRE R. et LELONG M. Pédiatrie, collection Médico-Chirurgicale à Revision Annuelle, Paris, Flammarion, édit. 1952, p. 1993.-
12. DOAN C.A. Congenital hemolytic icterus, in CECIL R. et LOEB R. Textbook of Medicine, Philadelphia, Saunders et Cie, édit., 1955, p. 1146-1151.-
13. DREYFUS C. Some milestones in the history of hematology. New York & London. Grune & Stratton, Inc. édit. 1957, p. 46-53.-
14. GENDEL B.R. Chronic leg ulcer in diseases of the blood. Blood 3, 1283-1289, nov. 1948.-

15. HARRIS I.M., McAlister J.M. et PRANKERD T.A.J. The relationship of abnormal red cells to the normal spleen. Clin. Sci. 16, 223-230, mai 1957.-
16. JOURNOUD R. Maladies du Sang. Paris, Maloine, édit., 1952, p. 82.-
17. LANGERON L., GIRARD P., BERGER A. et DUCOULOMBIER H. Anémie hémolytique. Action de l'ACTH-Cortisone et de la splénectomie. J. Sc. Méd. Lille 75, 75-80, fécr. 1957.-
18. MACAULAY D. Acholuric jaundice in a newborn infant. Arch. Dis. Childh. 26, 241-244, juin 1951.-
19. MICHON P., CHALNOT P., SOMMELET J., GROSDIDIER J. et LARGAN A. Problèmes médico-chirurgicaux posés par les complications hépato-vésiculaires de la maladie de Minkowski-Chauffard. Rev. méd. Nancy 82, 420-429, avril 1957.-
20. MOTULSKY A.G., HUESTIS R. et ANDERSON R. Hereditary spherocytosis in mouse and man. Acta genet. 6, 240-245, 1956.-
21. MURCHISON C. Clinical lectures on diseases of the liver. New York, Wood édit. 1877.-
22. NAEGELI O. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. J. Springer édit. Berlin, 292, 1931.
23. OWREN P.A. Congenital hemolytic jaundice. Blood 3, 231-248, Févr. 1948.-
24. PATEL J. Chirurgie de la Rate, Paris, Masson et Cie, édit., 1955, p. 214.-
25. PRANKERD T.A.J. Inborn errors of metabolism in red cells of congenital hemolytic anemias. Am. J. Med. 22, 724-729, mai 1957.-
26. SCHAFER P. Pathology in general surgery, Chicago, The University of Chicago Press, édit., 1950, p. 115.-
27. STICKNEY J.M. et HECK F.J. Primary nonfamilial hemolytic anemia. Blood 3, 431-437, avril 1948.-
28. STURGIS C.C. Hematology, Illinois, C. Thomas édit., 1955, p. 149-168.-
29. THOMPSON W.P. Hemolytic jaundice: its diagnosis, behavior and treatment; review of 45 cases. J.A.M.A. 107, 1776-1781, nov. 1936.-

30. WINTROBE M.M. Clinical hematology. Philadelphia, Lea & Febiger
édit., 1951, p. 654-664.-
31. WINTROBE M.M. Principles in the management of anemias. Bull.
N.Y. Acad. Med. 30, 6-15, janv. 1954.-
32. YOUNG L.E., IZZO M.S., PLATZER R.F. Hereditary spherocytosis.
I. Clinical, hematologic and genetic features in 28 cases, with
particular reference to osmotic and mechanical fragility of in-
cubated erythrocytes. Blood 6, 1073-1098, nov. 1951.-
33. YOUNG L.E., PLATZER R.F., ERVIN D.M. et IZZO M.S. Hereditary sphe-
rocytosis. II. Observations on the role of the spleen.
Blood 6, 1099-113, nov. 1951.
-

